Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk)

Licht- und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Spätstadien experimenteller Niereninfarkte

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn

vorgelegt von
Karin Runge, geb. Munte
aus München-Solln

Marburg 1968

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk)

Licht- und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Spätstadien experimenteller Niereninfarkte

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn

vorgelegt von
Karin Runge, geb. Munte
aus München-Solln

Marburg 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am: 16. Juli 1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert

Referent: Privatdozent Dr. med. G. Korb
Correferent: Prof. Dr. med. P. Gedigk

I N H A L T

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methodik	1
III.	Versuchsergebnisse	3
IV.	Diskussion	
	A) Welche morphologischen Befunde konnten nach experimentellen Niereninfarkten 10 Stunden bis 4 Monate nach der Arterienunterbindung erhoben werden?	11
	B) Wie lassen sich die morphologischen Veränderungen in der Infarktnekrose und in der Infarktumgebung erklären?	18
V.	Zusammenfassung	19
	Literatur	21

I. Einleitung

In vorangegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß sich während der Entstehung eines experimentellen Niereninfarktes bereits in den ersten Stunden deutliche Unterschiede zwischen den morphologischen Veränderungen an der Infarktperipherie und dem Infarktzentrum nachweisen lassen (D. RUNGE, 1968). Dabei konnten insbesondere durch die Verwendung unfixierter Gewebsschnitte und fluoreszenzmikroskopischer Methoden bereits bekannte Befunde vertieft und ergänzt werden. Bei dieser Sachlage erschien es lohnenswert, auch das weitere Schicksal experimenteller Niereninfarkte licht- und fluoreszenzmikroskopisch zu verfolgen.

II. Material und Methodik

1. Tierversuche

Bei 26 weiblichen Wistarratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 200 g haben wir durch eine Dauerunterbindung des caudalen Astes der linken Arteria renalis einen umschriebenen Niereninfarkt erzeugt. Der Erfolg des Eingriffs war an einer sofort einsetzenden Abblassung am caudalen Nierenpol zu erkennen. Je zwei Tiere wurden nach 10, 12, 15, 18, 24, und 48 Stunden, nach 3, 5, 7, 14, und 21 Tagen sowie nach 2 und 4 Monaten durch Nackenschlag getötet.

2. Histologische Untersuchungen

A) Lichtmikroskopische Methoden:

Unfixierte (Messertiefkühlmethode) und formalinfixierte Gefrier- sowie Paraffinschnitte beider Nieren wurden in üblicher Weise mit Haematoxylin-Eosin und Sudan III/IV gefärbt.

B) Fluoreszenzmikroskopische Methoden:

Die Untersuchungen wurden mit einem Zeiss-Standard-Mikroskop durchgeführt, welches mit einem HBO-200-Quecksilberhöchstdruckbrenner ausgerüstet war. Die Filterkombination

setzte sich aus BG 12- und OG 1-Filtern zusammen.

a) Fluorochromierung mit Acridinorange

Unfixierte Schnitte wurden zunächst in eine auf pH 6,7 eingestellte Michaelis-Pufferlösung gebracht und anschließend 10 min. mit einer Acridinorangelösung (Konzentration 1 : 10 000, mit hypertonem Michaelis-Puffer auf pH 6,7 eingestellt) gefärbt und anschließend mit farbstofffreier Pufferlösung gespült.
Ergebnis: An den Glomerula zeigen sowohl die Kerne der Endothel- und Mesangiumzellen als auch die der Kapselepithelien eine hellgrüne Sekundärfluoreszenz. Das Cytoplasma der Mesangiumzellen schließt ab und zu feine orangerot leuchtende Granula ein. Die Kerne der Tubulusepithelien besitzen eine gelbe, das Cytoplasma eine schwach grünliche Sekundärfluoreszenz. Besonders in der Pars recta der proximalen Tubuli stellen sich im basalen Anteil der Epithelien schlecht voneinander abgrenzbare, unregelmäßige, gelborange gefärbte Granula und Schollen dar. Das kollagene Fasernetz im Interstitium ist schwach grasgrünlich gefärbt. Ab und zu trifft man hier auf Mastzellen mit kupferroten Cytoplasmagranula.

b) Fluorochromierung mit Astraphosphin

Unfixierte Schnitte wurden nach einer kurzen Wässerung 10 min. mit einer wässrigen Astraphosphinlösung einer Konzentration von 1 : 10 000 gefärbt und anschließend mit einer Mischung von Leitungswasser und destilliertem Wasser (Mischungsverhältnis 1 : 1) gespült, eingedeckt und mit Paraffin umrandet.
Ergebnis: Die Zellen des Nierenparenchyms zeigen eine gleichmäßige, schwach olivgrüne Sekundärfluoreszenz. Die Zellkerne heben sich nicht ab. Selbst kleinste Ansammlungen von Neutralfetten sind durch eine intensive hellgrüne Sekundärfluoreszenz gut zu erkennen.

c) Fluorochromierung mit Eosin

Formalinfixierte Schnitte wurden in üblicher Weise mit Haematoxylin-Eosin gefärbt.

Ergebnis: Bei Verwendung der angegebenen Filterkombinationen erscheinen alle mit Eosin angefärbten Gewebsstrukturen in einer grünlichen Sekundärfluoreszenz.

III. Versuchsergebnisse

Verwendete Abkürzungen:

M	=	makroskopisch
LM	=	lichtmikroskopisch
FM	=	fluoreszenzmikroskopisch
HEFL	=	Sekundärfluoreszenz bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung
AO	=	Acridinorange-Färbung
AP	=	Astraphosphin-Färbung

Nach 10 Stunden:

M: Auf der Schnittfläche heben sich die Infarkte durch eine dunkelrote Farbe gut vom übrigen Nierenparenchym ab. Die Nierenoberfläche ist über den Infarkten flach vorgewölbt. Die Infarktnieren sind insgesamt größer als die Kontrollnieren.

LM: An das normale Nierenparenchym angrenzend findet sich zunächst eine Zone, in der die häufig kernlosen Tubulusepithelien teils vakuolisiert sind und Kuppenblasen besitzen, teils aber auch eine homogene Umwandlung des Cytoplasmas mit einer gesteigerten Eosinophilie aufweisen. Diese Zone geht mit einer verhältnismäßig scharfen Grenze in die eigentliche Infarktperipherie über. Hier stellen sich in einer breiten Zone Tubuli dar, deren kernlose Epithelien eine vornehmlich homogene, teils jedoch auch fein granulierte Umwandlung des Cytoplasmas mit einer deutlich gesteigerten Eosinophilie zeigen. Zellgrenzen heben sich nur noch schattenhaft ab. Im Interstitium sieht man besonders an der Grenze zu den zentralen Infarktanteilen dichte Ansammlungen von polymorphkernigen Leukozyten, die sich mitunter bereits im Zerfall befinden. Im Infarktzentrum herrschen Tubuli mit unscharf voneinander abgrenzbaren Epithelzellen vor, die bei einer verhältnismäßig geringgradigen Eosinophilie ein feingranuliertes oder scholliges Cytoplasma aufweisen. Mehr-

fach befinden sich solche Zellen in Auflösung. In den Lichtungen der Tubuli stellen sich häufig abgestoßene, nekrotische Epithelzellen und Epithelzellgruppen dar. Daneben trifft man auf Tubuli, von denen nur noch die Basalmembran erhalten geblieben sind. In den Kapselräumen zahlreicher Glomerula sind verlagerte Tubulusepithelien mit einem dichten homogenen oder scholligen Cytoplasma vorhanden. Je nach der Zahl dieser Epithelien ist es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Kompression der Kapillarschlingen gekommen. Ab und zu trifft man im Infarktzentrum auf Blutgefäße, die von einem schmalen Saum intakter Tubuli umgeben werden. Daran anschließend sieht man eine Zone, in der an den Epithelien - ähnlich wie in der Infarktperipherie - eine gesteigerte Eosinophilie und homogene Umwandlung des Cytoplasmas festzustellen sind.

FM: HEFL: Die durch eine verstärkte Cytoplasmaeosinophilie gekennzeichnete periphere Infarktzone zeigt eine intensive gelbgrüne Fluoreszenz. Im Zentrum geht von den Epithelien dagegen nur eine verhältnismäßig schwache grünliche Sekundärfluoreszenz aus.

AO: Zwischen Infarktperipherie und normalem Parenchym hebt sich ein schmaler Abschnitt ab, in dem einzelne Tubulusepithelien homogen grün leuchten, während andere orange-rote Schollen und Granula enthalten. In der Infarktperipherie geht in einer breiten Zone von den Tubulusepithelien eine intensive grüne Sekundärfluoreszenz aus. Kerne stellen sich hier nicht dar. In den zentralen Infarktabschnitten erscheint das teils granulär und teils auch schollig umgewandelte Cytoplasma der Tubulusepithelien in einer orange-roten bis braun-roten Fluoreszenz.

AP: In der zwischen dem intakten Nierenparenchym und dem Infarkt angeordneten Zone sind zahlreiche Epithelzellen fein- bis mittel-tropfig verfettet.

Nach 12 Stunden:

M: Über den Infarkten ist die Oberfläche etwas vorgewölbt. Auf den Schnittflächen weisen die Infarkte eine dunkelrote Farbe auf.

LM: Keine wesentlichen Unterschiede gegenüber lo Stunden.

FM: HEFL: Keine Unterschiede gegenüber lo Stunden.

AO: In der, zwischen der Infarktperipherie und dem normalen Nierenparenchym nachweisbaren Zone findet man Tubuli mit gleichmäßig grün-fluoreszierenden Epithelien zwischen denen andere Epithelzellen kaum angefärbt sind und sich in Auflösung befinden. Die Lichtungen enthalten mitunter einen rötlichen Detritus. An der Infarktperipherie sind die nach wie vor gleichmäßig grün leuchtenden Tubulusepithelien nicht mehr voneinander abzugrenzen. Sie bilden allenthalben homogene Bänder, die sich streckenweise von der Basalmembran abgelöst haben. An diese verhältnismäßig gut abgrenzbare Zone schließt sich zum Infarktzentrum ein Abschnitt an, in dem die Tubulusepithelien eine schwache braun-grünliche Sekundärfluoreszenz zeigen. Sie enthalten häufig noch pyknotische Kerne. Bis knapp in diese Zone reichend sind im Interstitium dichte Ansammlungen zum Teil zerfallender, polymorphkerniger Leukozyten zu erkennen. Im eigentlichen Infarktzentrum herrschen nach wie vor Tubuli mit orange-rot bis braun-rot gefärbten Epithelien vor. Mitunter zeigen jedoch Epithelzellgruppen eine braun-grünliche Farbe. Um Blutgefäße stellen sich ab und zu erhaltene Tubuli dar, die von einem Kranz homogen grün leuchtender Nierenkanälchen umgeben werden.

AP: Kein neuer Befund.

Nach 15 Stunden:

M: Auf den Schnittflächen sind die Infarkte hellrot gefärbt; sie werden von einem schmalen dunkelroten Saum umgeben. Über den Infarkten ist die Oberfläche etwas vorgewölbt. Die Infarktnieren sind weiterhin größer als die Kontrollnieren.

LM: In der zwischen dem normalen Parenchym und der eigentlichen Infarktperipherie gelegenen Zone, mit teils homogen umgewandelten und teils auch vakuolisierten Epithelzellen, findet man jetzt Tubuli, die in der Lichtung einen kaum strukturierten, nekrotischen Detritus enthalten, jedoch von gut abgrenzbaren kernhaltigen Epithelien ausgekleidet werden, die durch ein

auffallend helles, fast pflanzenzellartiges Cytoplasma gekennzeichnet sind. In diesem Abschnitt, aber auch im Intersitium der Infarktperipherie stellen sich erstmals gewucherte Fibroblasten dar. In der Infarktnekrose lassen sich die Schlingen der Glomerula oft nicht mehr voneinander abgrenzen. Sie zeigen mitunter das Bild einer beginnenden hyalinen Umwandlung. Die Kerne der Endothel- und Mesangiumzellen sowie der Deckzellen sind hochgradig pyknotisch. Die in die Kapselräume verlagerten Tubulusepithelien befinden sich häufig im scholligen Zerfall.

FM: HEFL: Keine neuen Befunde.

AO: Die Tubuli der Infarktperipherie werden weiterhin von homogenen, ab und zu auch schollig umgewandelten, grün leuchtenden kernlosen Epithelien ausgekleidet, die mehrfach ihre Verbindung zur Basalmembran verloren haben. In den Lichtungen sind ab und zu unregelmäßige rot leuchtende nekrotische Zelltrümmer vorhanden. Am Übergang zum Infarktzentrum finden sich jetzt häufig Tubuli, deren Epithelien eine schwache olivgrüne bis mattgrüne Fluoreszenz zeigen. In den übrigen Anteilen des Infarktzentrums werden die Tubuli vornehmlich von zerfallenden kernlosen rot-bräunlich leuchtenden Epithelien ausgekleidet. Mitunter weisen jedoch auch hier bereits Epithelzellgruppen eine braun-grünliche Fluoreszenz auf.

AP: An die Infarkte angrenzend findet sich eine Zone mit fein- bis mittelgrob verfetteten Tubulusepithelien. Im Interstitium der Infarktperipherie sieht man vornehmlich am Übergang zum Infarktzentrum verfettete polymorphkernige Leukozyten.

Nach 18 Stunden:

M, LM und FM: Die Infarkte zeigen weder makroskopisch noch licht- oder fluoreszenzmikroskopisch Abweichungen gegenüber den 15 Stunden nach der Unterbindung erhobenen Befunden.

Nach 24 Stunden:

M: Die Infarkte weisen auf den Schnittflächen eine fleckige hellrote bis gelbliche Zeichnung auf. Über den Infarkten ist die Oberfläche weiterhin leicht vorgewölbt. Die Infarktnieren

sind größer als die Kontrollnieren.

LM: Das normale Nierenparenchym ist durch Tubuli mit geringgradig erweiterten Lichtungen gekennzeichnet, ohne daß die Epithelzellen lichtmikroskopisch faßbare Veränderungen zeigen. Zum Infarkt zu fällt erstmalig eine schmale Zone auf, in der sonst unveränderte Tubuli mit fehlenden Lichtungen und auffallend dicht angeordneten Epithelien die Zeichen einer Kompression aufweisen. Danach ist mit deutlicher Grenze eine breite Zone zu erkennen, in der zahlreiche Tubulusepithelien im Sinne einer Koagulationsnekrose verändert sind; andere Epithelien lassen Veränderungen nach Art einer Zytolyse erkennen. Dazwischen fallen in größerer Zahl - ähnlich wie bereits 15 Stunden nach der Unterbindung - Tubulusgruppen auf, die in der Lichtung schollige oder homogene Zelltrümmer enthalten und von unregelmäßigen, kernhaltigen Zellen mit einem hellen, kaum strukturierten Cytoplasma ausgekleidet werden. Mehrfach befinden sich solche Zellen in verschiedenen Stadien der Zellteilung. An diese Zone schließt sich die Peripherie der eigentlichen Infarktnekrose an, in der die Epithelien gleichmäßig nach Art einer Koagulationsnekrose verändert sind. Im Interstitium sind neben zerfallenden polymorphkernigen Leukozyten gewucherte Fibroblasten nachweisbar. Im Infarktzentrum herrschen Tubuli vor, deren meist kernlose und nicht mehr voneinander abgrenzbare Epithelien eine Verdichtung sowie teils homogene und teils auch feingranuläre Umwandlung des Cytoplasmas aufweisen. Auch an den Zellen des Interstitiums sind erstmalig schwere regressive Veränderungen nachweisbar.

FM: HEFL: Die beschriebenen Zonen heben sich deutlich voneinander ab. Tubuli, deren Epithelien das Bild einer Koagulationsnekrose zeigen, leuchten intensiv gelblich. Im Infarktzentrum herrscht dagegen eine mehr grüne Sekundärfluoreszenz vor, die etwas intensiver ist, als zu früheren Zeiten.

AO: Die in der Umgebung der Infarktperipherie festgestellten großen kernhaltigen Tubulusepithelien mit einem hellen Cytoplasma weisen fluoreszenzmikroskopisch eine feinstgranulierte rötliche Sekundärfluoreszenz auf. Von außen nach innen abnehmend haben im Infarktzentrum zahlreiche Tubulusepithelien eine gelbe bis gelb-grünliche Sekundärfluoreszenz angenommen.

Lichtungen ist weniger als in früheren Zeitpunkten nekrotischer Detrius vorhanden, der sich nur noch schwach mit Eosin anfärbt. In dieser Zone sind intakte Glomerula vorhanden. Vom Interstitium dieses Abschnittes aus ist an mehreren Stellen fingerförmig ein zellreiches Granulationsgewebe in die Infarktnekrose vorgedrungen.

FM: Keine wesentlichen neuen Befunde gegenüber 48 Stunden.

Nach 5 und 7 Tagen:

M: Auf der Schnittfläche sind die Infarkte gelb- bis gelbrötlich gefärbt. Die Oberfläche ist über den Infarkten nicht mehr vorgewölbt. Größenunterschiede zu den Kontrollnieren liegen nicht vor.

LM: In der zwischen dem normalen Parenchym und der Infarktnekrose liegenden Zone mit hellen kernhaltigen Tubulusepithelien findet man in den Lichtungen kaum noch nekrotisches Zellmaterial. Innerhalb der Infarktnekrose läßt sich im Gegensatz zu früheren Zeitpunkten kaum noch ein interstitielles Oedem nachweisen.

FM: Keine wesentlichen neuen Befunde.

Nach 14 Tagen:

M: Auf den Schnittflächen heben sich die Infarkte durch eine gelbe bis grau-gelbliche Farbe scharf vom umgebenden Nierenparenchym ab. Über den Infarkten ist die Oberfläche etwas eingesunken. Die Infarktnieren entsprechen in ihrer Größe etwa den Kontrollnieren.

LM: An das normale Nierenparenchym schließt sich mit mehr oder weniger deutlicher Grenze ein zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe an, das sich fingerförmig weit in die noch vorhandene Infarktnekrose ausgebreitet hat.

FM: HEFL: Die noch nicht resorbierten Anteile der Infarktnekrose leuchten gleichmäßig intensiv hellgelb bis gelb.

AO: Die Infarktnekrose zeigt eine gleichmäßig grüne Sekundärfluoreszenz.

AP: Innerhalb des Granulationsgewebes sind zahlreiche Lipophagen

sowie fein- bis grobgranuläre extrazelluläre Lipidablagerungen vorhanden.

Nach 3 Wochen:

M: Die Infarkte besitzen eine grau-gelbliche Schnittfläche. Über den Infarkten ist die Nierenoberfläche eingesunken. Die Infarktnieren erscheinen etwas kleiner als die Kontrollnieren.

LM: Die Infarkte sind nahezu vollständig durch ein zellreiches Granulationsgewebe ersetzt.

FM: Keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem lichtmikroskopischen Befund.

Nach 2 Monaten:

M: Die Infarkte stellen sich als schmale keilförmige grauweißliche Bezirke dar, über denen die Nierenoberfläche spaltenförmig eingezogen ist.

LM und FM: Die Infarktnekrose ist vollständig durch ein vernarbendes Granulationsgewebe ersetzt.

Nach 4 Monaten:

M: Als Restzustand der Infarkte sind schmale weißliche Stränge zu erkennen, über denen die Oberfläche eingezogen ist. Nach wie vor sind die Infarktnieren etwas kleiner als die Kontrollnieren.

LM und FM: Anstelle der Infarkte findet sich ein Narbengewebe, in dem man herdförmige Eisenpigmentablagerungen und Calciumniederschläge vorfindet. Lipidablagerungen sind dagegen nicht mehr vorhanden.

IV. Diskussion

A) Welche morphologischen Befunde konnten nach experimentellen Niereninfarkten 10 Stunden bis 4 Monate nach der Arterien-Unterbindung erhoben werden?

Makroskopisch wiesen die Infarkte auf der Schnittfläche 10 bis 12 Stunden nach der Unterbindung - genauso wie zu früheren Zeiten (D. RUNGE, 1968) - eine dunkelrote Farbe auf. Nach 15 bis 18 Stunden war eine hellrote und nach 24 Stunden bis 7 Tagen eine fleckige, teils hellrote, teils auch gelbliche Zeichnung zu beobachten. Nach 14 Tagen bis 3 Wochen waren die Infarkte grau-gelblich, später grau-weißlich gefärbt. Dieses makroskopische Verhalten der Niereninfarkte deckt sich weitgehend mit den Beobachtungen anderer Untersucher (u.a. FOÀ, 1889; HOLLE und Mitarbeiter, 1955; GAVAN und KAUFMAN, 1956; MÜLLER, 1938; SHEEHAN und DAVIS, 1958, 1959).

Über den Infarkten war die Oberfläche bis 72 Stunden nach der Unterbindung leicht vorgewölbt, nach 14 Tagen und 3 Wochen dagegen eher eingesunken. Nach 2 und 4 Monaten wies die Oberfläche über den Infarkten eine schmale keilförmige Einziehung auf. Die Infarktnieren erschienen bis 24 Stunden nach der Unterbindung größer als die Kontrollnieren. Danach waren bis 14 Tage keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Nach mehr als 3 Wochen dagegen erschienen die Infarktnieren kleiner als die Kontrollnieren.

Über entsprechende Befunde berichten u.a. HOLLE und Mitarbeiter (1955) sowie SHEEHAN und DAVIS (1958). Dabei wird allgemein angenommen, daß sowohl die Vorwölbung der Nierenoberfläche über den Infarkten als auch die vorübergehende Größenzunahme der gesamten Niere auf einen Flüssigkeitseinstrom in das geschädigte Nierenparenchym zurückzuführen sind (CAIN und FAZEKAS, 1963; RUDOLPH und SCHOLL, 1958; ZOLLINGER, 1966). Die spätere Größenabnahme wird dann durch eine Resorption der Infarktnekrose und einen narbigen Ersatz hervorgerufen.

Lichtmikroskopisch ließen sich zwischen dem normalen Nierenparenchym und dem Zentrum der Infarktnekrose über einen längeren Zeitraum mehrere Zonen voneinander abgrenzen. An das

intakte Nierenparenchym schloß sich zunächst eine in den nächsten Stunden breiter werdende Zone an, die teils durch normale, vornehmlich aber durch nebeneinander liegende, teils vakuoläre, zunehmend jedoch homogen umgewandelte Tubulusepithelien gekennzeichnet war. Innerhalb dieses Abschnittes traten erstmals 15 Stunden nach der Unterbindung Tubuli auf, die einen nekrotischen Detritus enthielten, jedoch von unterschiedlich großen, gut voneinander abgrenzbaren kernhaltigen Zellen mit einem hellen, kaum strukturierten Cytoplasma ausgekleidet wurden. Diese Zellen zeigten eine deutliche Mitoseaktivität mit einem gewissen Höhepunkt zwischen 48 und 72 Stunden nach der Unterbindung. Gleichzeitig wurden Tubuli mit hochgradig regressiv veränderten, bzw. nekrotischen Epithelien immer seltener, dagegen beherrschten Tubuli mit hellen unstrukturierten Zellen immer mehr das Bild in dieser Zone.

Zwischen 24 und 48 Stunden nach der Unterbindung befand sich zwischen diesem Abschnitt und dem normalen Nierenparenchym eine weitere gut abgrenzbare Zone, die durch lichtmikroskopisch intakte, aber stark komprimierte Tubuli gekennzeichnet war.

Nach 72 Stunden ließen sich in der jetzt wieder direkt an normales Nierenparenchym angrenzenden Zone mit hellen, kaum strukturierten Tubulusepithelien im etwas erweiterten Interstitium gewucherte Fibroblasten nachweisen. Später entstand hier ein Granulationsgewebe, das fingerförmig in die Infarktnekrose eindrang. Nach mehr als 14 Tagen ließ sich der beschriebene Abschnitt nicht mehr feststellen; von diesem Zeitpunkt an ging normales Nierenparenchym direkt in Granulationsgewebe über.

Innerhalb der eigentlichen Infarktnekrose stellten sich 10 bis 24 Stunden nach der Unterbindung Unterschiede zwischen einer peripheren Zone und dem Zentrum dar. In der Infarktperipherie wiesen die kernlosen Tubulusepithelien eine homogene oder schollige Umwandlung des Cytoplasmas mit einer deutlich gesteigerten Eosinophilie auf. Im Interstitium fanden sich besonders an der Grenze zum Infarktzentrum zahlreiche, später zerfallende, polymorphkernige Leukozyten.

Im Infarktzentrum herrschten zunächst Tubulusepithelien mit einem fein granulierten oder scholligen, nur wenig mit Eosin anfärbbaren Cytoplasma vor. Sie enthielten über einen längeren Zeitraum meist pyknotisch veränderte Kerne. Häufig befanden sich diese Zellen in verschiedenen Stadien der Cytolyse. In den Kapselräumen der Glomerula waren vielfach verlagerte nekrotische Tubulusepithelien zu erkennen, die zu Schlingenkompressionen geführt hatten. Mehr als 15 Stunden nach der Unterbindung ließ sich eine beginnende homogene bzw. hyaline Umwandlung der Glomerula feststellen. Gleichzeitig ließen sich die Tubuli jetzt kaum noch voneinander abgrenzen. Die noch vorhandenen Tubulusepithelien waren in der Regel kernlos; das Cytoplasma zeigte eine zunehmende Verdichtung und gesteigerte Anfärbbarkeit mit Eosin. Nach 48 Stunden wiesen Zentrum und Peripherie der Infarktnekrose eine weitgehend gleichartige Beschaffenheit auf, so daß eine Abgrenzung von diesem Zeitpunkt an nicht mehr möglich war. Nach 3 Wochen war die Infarktnekrose fast vollständig durch ein Granulationsgewebe ersetzt, das sich in ein Narbengewebe umwandelte.

Fluoreszenzmikroskopisch fanden sich bei einer Acridinorange-Fluorochromierung über einen längeren Zeitraum zwischen dem normalen Nierenparenchym und der, der Infarktnekrose angeordneten Zone nebeneinander Tubulusepithelien, die entweder homogen grün leuchteten oder rötliche Schollen oder Granula zeigten. Ein Teil der Epithelien blieb nahezu ungefärbt. Die später auftretenden, lichtmikroskopisch hellen und kaum strukturierten Epithelzellen enthielten fluoreszenzmikroskopisch zahlreiche und dicht angeordnete feinste orange-rote Granula. In der Peripherie der Infarktnekrose stellten sich kaum voneinander abgrenzbare, homogen grün leuchtende, kernlose Tubulusepithelien dar. Von den Gewebsstrukturen im Infarktzentrum ging zunächst eine gleichmäßige braune bis braun-rötliche Sekundärfluoreszenz aus.

12 Stunden nach der Unterbindung konnte man zunächst im äußeren Anteil des Infarktzentrums, später in allen Abschnitten eine Änderung der Sekundärfluoreszenz von braun-rot über braun-grünlich und olivgrün nach grün feststellen. Nach 48 Stunden wies die gesamte Infarktnekrose eine gleichmäßig grüne Sekundärfluoreszenz auf,

so daß von diesem Zeitpunkt an keine Unterschiede zwischen Peripherie und Zentrum vorlagen.

Diese Beobachtungen wurden durch das Verhalten der Eosinfluoreszenz unterstrichen. Während anfangs die Infarktperipherie intensiv gelb bis gelb-grün, das Infarktzentrum dagegen nur schwach grünlich leuchteten, war nach mehr als 15 Stunden eine allmählich einsetzende Zunahme der Fluoreszenzintensität im Infarktzentrum zu beobachten. Nach 48 Stunden zeigte die gesamte Infarktnekrose eine gleichmäßige, intensive gelb-grüne Sekundärfluoreszenz.

Mit Astraphosphin konnten in der zwischen der eigentlichen Infarktnekrose und dem normalen Parenchym nachgewiesenen Zone schon 10 Stunden nach der Unterbindung fein bis mitteltropfig verfettete Tubulusepithelien festgestellt werden. Im Interstitium der Infarktperipherie traf man auf verfettete polymorphkernige Leukozyten. In dem später entstehenden Granulationsgewebe waren Lipophagen aber auch extrazelluläre Lipidablagerungen zu erkennen.

Bei unseren Untersuchungen konnten somit licht- und fluoreszenzmikroskopisch während eines bestimmten Zeitraumes vier Zonen voneinander abgegrenzt werden, und zwar von außen nach innen:

Zone A = Zone der komprimierten Tubuli: sie trat zwischen 24 und 48 Stunden nach der Unterbindung zwischen dem normalen Nierenparenchym und dem geschädigten Nierenabschnitt auf.

Zone B = partiell geschädigte, aber überlebende Zone: Dieser Abschnitt ließ sich in einem Zeitraum zwischen 6 Stunden (D. RUNGE, 1968) und 7 Tagen nach der Unterbindung nachweisen. Zunächst fand man hier neben normalen Tubulusepithelien solche, die teils Veränderungen im Sinne einer Cytolyse, teils aber auch Übergänge in sogenannte Koagulationsnekrosen aufwiesen, die dann in zunehmendem Maße das Bild beherrschten. Erstmals nach 15 Stunden traten zwischen der Basalmembran und dem nekrotischen Inhalt wenig strukturierte neu gebildete Epithelzellen auf, die schnell an Zahl zunahmen und eine deutliche Mitoseaktivität zeigten. Bei diesen Zellen handelte es sich eindeutig um Epithelzellregenerate. Von dieser Zone aus,

in der vorher eine mehr oder weniger deutliche kapillare Hyperämie vorlag, drang vom 3. Tag an Granulationsgewebe in die Infarktnekrose vor.

Zone C = periphere Infarktnekrose: Diese Zone konnte bereits 2 Stunden nach der Unterbindung zunächst in unfixierten, dann auch in fixierten Schnitten abgegrenzt werden (D. RUNGE, 1968). In ihr wiesen die Tubulusepithelien das typische Bild einer sogenannten Koagulationsnekrose auf. Im Interstitium fanden sich 6 Stunden nach der Unterbindung erstmals polymorphkernige Leukozyten; sie bildeten später am Übergang zum Infarktzentrum dichte Infiltrate, ohne in das Zentrum einzudringen. Nach 48 Stunden hob sich die periphere Nekrosezone nicht mehr vom Infarktzentrum ab.

Zone D = Infarktzentrum: Im Infarktzentrum wies das geschädigte Nierenparenchym bis 15 Stunden nach der Unterbindung, im Gegensatz zur Infarktperipherie, Veränderungen auf, die weitgehend einer postmortalen Autolyse entsprachen.

Später wandelte sich jedoch das Bild, so daß 48 Stunden nach der Unterbindung die lichtmikroskopisch nachweisbaren Veränderungen denen der Infarktperipherie glichen.

Auf eine zonale Gliederung der Niereninfarkte wird bereits mehrfach von anderen Autoren hingewiesen, dabei ergibt sich eine grundsätzliche Übereinstimmung zu unseren Befunden. Allerdings wählten die Autoren zum Teil andere Einteilungen und Bezeichnungen der Zonen. Die wichtigsten davon sind folgende:

RIBBERT (1899):
- A = Infarktzentrum
- B = Zone der zelligen Infiltrate
- C = Zone der Hyperämie
- D = Zone der partiellen Nekrose

SCHNAPAUFF (1928):
- A = Infarktzentrum
- B = Zone der polymorphkernigen Leukozyten
- C = Randzone der primären Infarktnekrose
- D = Zone der Zellvermehrung

MÜLLER (1938): A = Infarkthauptgebiet
a) zentrale oder innere Zone
b) äußere Zone mit leukozytärer Reaktion
B = Infarktrand
a) innere Zone mit starker vitaler Reaktion
b) äußere Zone mit geringer vitaler Reaktion

SHEEHAN und DAVIS (1958): A = Infarktzentrum
B = Zone der polymorphkernigen Leukozyten
C = periphere, tote Zone
D = teilweise überlebende Randzone
E = lebende Randzone

ZOLLINGER (1966): A = zentrale Nekrose
B = Leukozytensaum
C = periphere Grenzzone
D = partiell überlebende Zone
E = vitale, aber geschädigte Zone

Alle genannten Autoren stimmen somit überein, daß im Bereich der Infarktnekrose morphologische Unterschiede zwischen dem Zentrum und der Peripherie bestehen. Dabei entsprechen die Veränderungen in der Peripherie der Infarktnekrose einer Koagulations- bzw. Gerinnungsnekrose, im Zentrum dagegen - während eines bestimmten Zeitintervalls - einer Autolyse (MÜLLER R., 1938; MÜLLER F. 1955; SCHÜRMANN, 1936; SHEEHAN und DAVIS, 1958; LETTERER, 1959; TOTOVIĆ, 1966, 1967; D.RUNGE, 1968). Für diese Annahme sprechen auch die mit einer Acridinorange-Fluorochromierung erhobenen Befunde, da hier die Infarktperipherie eine, für eine Koagulationsnekrose kennzeichnende grüne Sekundärfluoreszenz zeigte, während das Zentrum über einen längeren Zeitraum eine bräunlich-rote Farbe aufwies, die sich regelmäßig bei einer postmortalen Autolyse einstellt (KORB und HECHT, 1961; KORB, 1962; DECKART, 1961).

Häufig wird im Schrifttum eine "Zone der polymorphkernigen Leukocyten" hervorgehoben. Wir halten dies nicht für nötig,

B) Wie lassen sich die morphologischen Veränderungen in der Infarktnekrose und in der Infarktumgebung erklären?

Wie von TOTOVIĆ (1967) ausführlich dargestellt, kann als gesichert gelten, daß nach einer Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr im betroffenen Nierenabschnitt - ähnlich wie im Herzmuskel (KORB und TOTOVIĆ, 1967) - zunächst hydropische und dann cytolytische Vorgänge ablaufen. Die dabei stattfindende Einwässerung in die Zellen wird im wesentlichen durch eine Änderung des intrazellulären osmotischen Druckes hervorgerufen. Gleichzeitig sammeln sich in den Zellen saure Stoffwechselprodukte an; dadurch wird der Gewebs-pH-Wert zur sauren Seite verschoben (u.a. MAJNO, LaGATTUTA und THOMPSON, 1960; KRUG, 1965). Nach LETTERER (1959) sollen durch diese Änderung des Gewebs-pH-Wertes enzymatisch bedingte proteolytische Vorgänge eingeleitet werden.

Die in der Infarktperipherie auftretenden Veränderungen, die dem Bild einer Koagulations- bzw. Gerinnungsnekrose entsprechen und elektronenmikroskopisch durch eine Homogenisierung der Zellstrukturen gekennzeichnet sind (TOTOVIĆ, 1966; KORB, und TOTOVIĆ, 1967), dürften im wesentlichen auf einen Einstrom von Blutplasmabestandteilen aus dem umgebenden Gewebe zurückzuführen sein (u.a. SCHÜRMANN, 1936; MÜLLER, 1955; LETTERER, 1959; KORB, 1964; KRUG und KORB, 1966). Dieser Vorgang wird gleichzeitig als Ursache einer regelmäßig nachweisbaren Änderung des Gewebs-pH-Wertes zur alkalischen Seite (KOLLER, und LEUTHARDT, 1934; BAYERLE und BORGER, 1939; GROLL, 1949; GOEBEL und PUCHTLER, 1954; KRUG, 1965) betrachtet. Nach LETTERER (1959) sollen dadurch im Gegensatz zum Infarktzentrum Enzyme aktiviert werden, die eine Gerinnung zelleigener Proteine herbeiführen.

Später, das heißt etwa 48 Stunden nach der Unterbindung, konnten wir mit keiner der angegebenen Methoden sichere Unterschiede zwischen Infarktzentrum und Infarktperipherie feststellen. Auch im Infarktzentrum glichen die Veränderungen jetzt einer sogenannten Koagulationsnekrose. Wir nehmen an, daß diese Tatsache im wesentlichen durch zwei Faktoren bedingt ist. Auf der einen Seite kommt es durch einen allmählichen Wasserentzug aus der Nekrose auch im Zentrum zu einer Verdichtung des schwer

geschädigten Parenchyms. Hierfür spricht die allmähliche Verkleinerung der Infarktniere und das Einsinken der Nierenoberfläche über den Infarkten. Daneben dringen Blutplasmabestandteile langsam auch bis zum Infarktzentrum vor, so daß hier dann die gleichen Vorgänge ablaufen wie in der Infarktperipherie. Diese Annahme wird unter anderem durch eine Änderung des sauren Gewebs-pH-Wertes zur alkalischen Seite auch im Infarktzentrum und durch die fluoreszenzmikroskopischen Farbänderungen erhärtet.

Das Zustandekommen der an die eigentliche Infarktnekrose angrenzenden "partiell geschädigten, aber überlebenden Zone" ist auf eine vorübergehende Beeinträchtigung der kapillären Blutversorgung zurückzuführen. Dabei ist es aber bisher nicht gelungen eindeutig festzustellen, ob diese Zone zum Versorgungsgebiet des unterbundenen Arterienastes und damit zum eigentlichen Infarkt gehört, oder ob es sich um eine Umgebungsreaktion handelt. In dem einen Fall würde eine Minderdurchblutung durch kollaterale Blutgefäße aufrecht erhalten werden, im anderen müßte man eine funktionelle Durchblutungsstörung in Betracht ziehen.

V. Zusammenfassung

An Rattennieren wurde die Entstehung einer ischaemischen Infarktnekrose während eines Zeitraumes von 10 Stunden bis 4 Monaten nach der Unterbindung licht- und fluoreszenzmikroskopisch untersucht. Dabei zeigte es sich, daß in der Infarktnekrose vorübergehend Unterschiede zwischen dem Zentrum und der Peripherie nachweisbar sind.

Im Zentrum entsprechen die Veränderungen zunächst einer Autolyse, in der Peripherie dagegen einer Koagulationsnekrose. Nach 48 Stunden gleichen allerdings die Befunde im Infarktzentrum weitgehend denen in der Peripherie, so daß von diesem Zeitpunkt an ein einheitliches morphologisches Bild vorliegt.

An die Infarktnekrose angrenzend entsteht weiterhin eine Zone, in der sich wesentlich langsamer eine Nekrose der Tubulusepithelien entwickelt. Gleichzeitig kommt es hier zu einem Ersatz

der untergegangenen Zellen durch Epithelzellregenerate. Diese Regeneration beginnt bereits 15 Stunden nach der Unterbindung; sie erreicht nach 24 bis 48 Stunden einen gewissen Höhepunkt. Von diesem Abschnitt an dringt am 3. Tag beginnend ein Granulationsgewebe in die Infarktnekrose ein.

Nach etwa 3 Wochen sind die Infarktnekrosen fastvollständig durch Granulationsgewebe ersetzt, das jetzt allmählich in Narbengewebe übergeht.

Die beschriebenen Veränderungen treten zum großen Teil durch eine Acridinorange-Fluorochromierung wesentlich deutlicher zu Tage als mit den üblichen lichtmikroskopischen Methoden; dies gilt besonders für die Vorgänge, die im Zentrum und in der Peripherie der Infarktnekrose ablaufen.

Literatur

BRAUN, L. — Zur Regeneration der Tubulusepithelien beim akuten Nierenversagen. Z. Urol., 57, 789-796, (1964)

CAIN, H. — Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere. Verh.dt.Ges.Path., 45, 174-178, (1961)

CAIN, H. und St. FAZEKAS — Studien über die Folgen einer vorübergehenden Nierenischämie, I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung Virch.Arch.path.Anat., 336, 389-416, (1963)

DECKART, H. — Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an der Rattenniere nach Kältekonservierung Acta med.biol.germ., 7, 602-608, (1961)

DECKART, H. und G. KORB — Fluorochromierung mit Acridinorange und Koriphosphin in Abhängigkeit vom pH-Wert der Farblösungen und der Vorbehandlung der Schnitte am Beispiel der normalen Rattenniere Z.med.Labortechnik, 3, 251-259, (1962)

FOÁ, P. — Über Niereninfarkte Experimentalforschung Beitr.path.Anat., 5, 275-920, (1889)

GAVAN, T.L. and N. KAUFMAN — Experimental renal infarction; II. Histochemical, fatty and mrophologic changes Arch.Path., 62, 386-396, (1956)

GROLL, H. — Kernschwund und Protoplasmagerinnung bei der Koagulationsnekrose Virch.Arch.path.Anat., 316, 384-417, (1949)

HECHT, A., G.KORB und H. DAVID — Vergleichende histochemische, fluoreszenzmikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen zur Frühdiagnose des Herzinfarktes bei der Ratte Virch.Arch.path.Anat., 334, 267-284, (1961)

HOLLE,G., R.BURKHARDT, S.ARNDT und M.BLÖDORN — Über manometrische, histochemische, histologische und phasenoptische Befunde bei ischämischer Hypoxydose - Beitrag zur Morphogenese und zur Frage des örtlichen Gewebetodes Virch.Arch.path.Anat., 327, 150-205, (1955)

KOLLER,F. u. D.T. LEUTHARDT — Nekrose und Autolyse - Beitrag zur Kenntnis der dystrophischen Verkalkung Klin.Woschr., 13, 1527-1529, (1934)

KORB, G. — Licht- und fluoreszenzmikroskopische Befunde am Herzmuskel bei der akuten Leuchtgasvergiftung Dt.Z.gerichtl.Med., 52, 357-368, (1962)

KORB, G. — Morphologische Untersuchungen an Herzmuskelnekrosen
Habilitationsschrift, Amberg 1964

KORB, G. und A. KRUG — Morphologische Spätbefunde im Myokard der Katze nach temporärer Coronargefäßunterbindung
Beitr.path.Anat., 134, 480-495, (1966)

KORB, G. und V. TOTOVIĆ — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen im Zentrum und in der Peripherie experimenteller Herzinfarkte
Virch.Arch.path.Anat., 342, 85-96, (1967)

KRUG, A. — Der Frühnachweis des Herzinfarktes durch Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Herzmuskel mit Indikatorpapier
Virch.Arch.path.Anat., 338, 339-341, (1965)

KRUG, A. und G. KORB — Durchblutungsstörungen und histologische sonore enzymhistochemische Frühveränderungen an Katzenherzen nach temporärer Unterbindung von Coronargefäßen
Beitr.path.Anat., 134, 29-51, (1966)

LETTERER, E. — Allgemeine Pathologie
Leipzig, Gustav Thieme Verlag, 1959

MAJNO, G., M.LaGATTUTA, and T.E. THOMPSON — Cellular death and necrosis; chemical, physical, and morphological changes in rat liver
Virch.Arch.path.Anat., 333, 421-465, (1960)

MÜLLER, E. — Der Zelltod
In: Hdb.allg.Path. (Herausgeber: F.Büchner, E. Letterer und F. Roulet), Bd. II,1, S. 613-679;
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955

MÜLLER, E. — Über feinere gewebliche Veränderungen bei der Gerinnungsnekrose und Autolyse, untersucht am Niereninfarkt
Ffm.Z.Path., 52, 433-447, (1938)

RIBBERT, H. — Beiträge zur Kenntnis der Niereninfarkte
Virch.Arch.path.Anat., 155, 201-219, (1899)

RUDOLPH, G. und O. SCHOLL — Histochemische Untersuchungen zum Fermenthaushalt des experimentellen Niereninfarktes (Zugleich ein Beitrag zur Morphologie und zum Wasserhaushalt des Niereninfarktes)
Beitr.path.Anat., 119, 13-44, (1958)

RUNGE, D. — Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen in experimentellen Niereninfarkten bei der Ratte
Inaug.Diss., Marburg 1968

SCHNAPAUFF, U. Der Niereninfarkt als Reimplantat
Beitr.path.Anat., 79, 781-818, (1928)

SCHÜRMANN, P. Über die Entstehung der Infarktnekrose
Verh.dt.Ges.Path., 29, 234-244, (1936)

SHEEHAN,H.L., and J.C. DAVIS Complete permanent renal ischemia
J.Path.Bact., 76, 569-587, (1958)

SHEEHAN,H.L., and J.C. DAVIS Patchy permanent renal ischemia
J.Path.Bact., 77, 33-48, (1959)

TOTOVIĆ, V. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Verhalten der Hauptstückepithelien beim experimentellen Niereninfarkt der Ratte
Virch.Arch.path.Anat., 340, 251-269, (1966)

TOTOVIĆ, V. Über die Entstehung der ischämischen Nierenrindennekrose - Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an experimentellen Infarkten der Rattenniere
Habilitationsschrift, Marburg 1968

ZOLLINGER, H.U. Niere und ableitende Harnwege
In: Spezielle pathol. Anatomie, (Herausgeber: W. Doerr und E. Uehlinger), Bd.3, S. 1-1034
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966

Lebenslauf

Karin R u n g e geb. Munte

Am 19. Nov. 1938 wurde ich als 2. Kind des Arztes Dr. Ralf Munte und seiner Ehefrau Grete, geb. Ullmann, in München-Solln geboren. Nach der Evakuierung meiner Familie erfolgte die Volksschulausbildung in Sachrang, Kreis Chiemgau.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Oberrealschule München-Süd in München. Aus familiären Gründen verbrachte ich die folgenden 2 Jahre bei Verwandten in Aberdeen (Schottland). Nach Absolvierung von Fernkursen bestand ich an der Universität London den A-level in Deutsch und Zoologie, den O-level in Geschichte und Botanik. 1957 setzte ich meine Schulausbildung an der Hoffmann-von-Fallersleben-Schule in Braunschweig fort. Dort bestand ich am 29. Februar 1960 das Abitur.

Mein Medizinstudium begann im Sommer 1960 an der Philipps-Universität Marburg (Lahn), an der ich nach dem Winter-Semester 1960/61 das Vorphysikum, nach dem Sommer-Semester 1962 das Physikum bestand. Nach dem ersten klinischen Semester in Freiburg kehrte ich nach Marburg zurück und meldete mich nach dem Sommer-Semester 1965 zum Staatsexamen. Am 21. Februar 1966 beendete ich das Staatsexamen.

Von meiner Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der Universität Marburg 6 Wochen in der Hals-Nasen-Ohrenklinik, 4 Monate in der Orthopädischen Abteilung und 3 Monate in der Neurologischen Klinik. Für die noch fehlende Zeit bis zur Approbation verpflichtete ich mich an die Klinik der Saar-Knappschaft in Püttlingen.

Karin R u n g e

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

In Marburg:

Bücher, Dimroth, Drawert, Gedigk, Hensel, Huber, Lang, Mahr, Marx, Niessing, Overbeck, Petry, Rodeck, Seidel, Siegert, Schmid, Schölmerich, Schwaiger, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle,

in Freiburg:

Bätzner, Büchner, Creutzfeld, Giertz, Haas, Hahn, Heilmeyer, Hummel, Krauß, Lorenz, Rehm, Schirrmeister, Stutz, Wimhöfer,

in Marburg:

Beckmann, Behrend, Berendes, Braun-Falco, Cleve, Deicher, Dölle, Hamm, Hardewig, Hartmann, Hildebrandt, Jacob, Knauff, Korb, Krönke, Kurz, Linneweh, Martini, Neubauer, Oehmig, Petzholdt, Poetschke, Salfeld, Sauer, Straub, Streicher, Schiff, Schleyer, Schürmann.

ROTAPRINT-OFFSETDRUCKEREI

Klein

6602 Dudweiler · Scheidter Straße 26
Telefon Sulzbach 7 32 84
Drucksachen aller Art · Fotokopien
Spezialgebiet: Druck v. Dissertationen